

Mestrado Integrado em Engenharia Química

***Hidrogenação de Cloridrato de
Desmetilclorotetraciclina
Utilizando um Reactor de Membrana***

Tese de Mestrado

desenvolvida no âmbito da disciplina de

Projecto de Desenvolvimento em Ambiente Empresarial

Vanessa Arouca Pereira Bessa Monteiro



Universidade do Porto

Faculdade de Engenharia

FEUP

Departamento de Engenharia Química

Orientador na FEUP: Professor Adélio Mendes

Orientador na FEUP: Doutora Lúcia Brandão

Orientador na empresa: Engenheiro Joaquim Queiroga

Julho de 2009

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Professor Adélio Mendes, meu orientador, por me ter proporcionado este estágio e todas as condições possíveis.

À Doutora Lúcia Brandão, minha orientadora, por toda a orientação, motivação e cuidado.

Ao Eng^o Joaquim Queiroga por toda a disponibilidade e simpatia em todas as explicações.

Ao pessoal do Departamento de Engenharia Química por serem tão prestáveis, especialmente ao Mestre Luís Carlos, Mestre José Luís, Fátima Ferreira e Sr. Serafim Pereira.

A todos os meus colegas de laboratório que permitiram um ótimo ambiente.

Aos meus pais e ao Tiago por toda a paciência, compreensão e apoio incondicional, obrigada por tudo.

Resumo

Neste trabalho estudou-se a hidrogenação do cloridrato de desmetilclorotetraciclina (DCC.HCl) num reactor de membrana catalítica polimérica. Foram utilizadas membranas de polidimetilsiloxano (PDMS) e poliéterblocoamida (PEBA) com nanopartículas de catalisador de paládio dispersas na fase polimérica.

Inicialmente foram efectuados ensaios de sorção em água destilada e metanol, para avaliar sobre a permeabilidade das membranas a estes solventes, assim como testes de tracção à membrana de PEBA para inferir sobre as suas propriedades de resistência mecânica. Também foi estudada a estabilidade e solubilidade da solução de cloridrato de desmetilclorotetraciclina em metanol e água destilada. O método analítico utilizado para avaliação qualitativa da conversão foi espectrofotometria na região do ultravioleta, tendo-se obtido o espectro de absorção da solução do antibiótico.

Após a avaliação inicial da viabilidade de se usarem membranas poliméricas na condução da reacção de hidrogenação, foi efectuada uma experiência em reactor fechado com agitação, contendo uma solução de desmetilclorotetraciclina e um catalisador nanoparticulado de paládio suportado em negro de carbono. Esta experiência permitiu obter o espectro de absorção por espectrofotometria UV do produto reaccional e assim dispor de um método qualitativo de avaliação da conversão da reacção de hidrogenação. Seguidamente, foram efectuadas várias experiências num reactor de membrana, tendo-se testado membranas de PDMS ou PEBA com nanopartículas de paládio incorporadas, de forma a avaliar o seu desempenho.

Apesar dos esforços desenvolvidos, não foi possível construir um reactor de membrana catalítica de forma a obter uma conversão satisfatória. Vários factores contribuíram para tal: a) a pequena resistência mecânica das membranas de PEBA, b) a baixa concentração de catalisador, c) a configuração do reactor de membrana não apropriada, d) a molécula de antibiótico não permear devido às suas elevadas dimensões e e) o curto tempo de contacto. Não foi possível avaliar a permeabilidade das membranas ao antibiótico.

Palavras Chave (Tema):

Cloridrato de Desmetilclorotetraciclina, hidrogenação, reactor de membrana catalítica polimérica

Abstract

In this work, the hydrogenation of demethylchlortetracycline hydrochloride (DCC.HCl) was studied in a dense polymeric catalytic membrane reactor. It was used membranes of polydimethylsiloxane (PDMS) and poly(ether block amide) with palladium nanoclusters dispersed in the polymeric matrix.

Initially, sorption experiments were conducted with distilled water and methanol, in order to evaluate the permeability of those membranes to the solvents. Additionally, mechanical tests were performed with PEBA membranes to infer their tensile strength. Also, the stability and solubility of the demethylchlortetracycline hydrochloride solution in methanol and distilled water was studied. The analytical method used for qualitative assessment of the conversion was spectrophotometry in the ultraviolet region.

After these initial assessments, an hydrogenation experiment was carried out in a closed reactor, under stirring conditions, using palladium nanoparticles supported on carbon black. With this experiment, the UV absorption spectrum of the reaction product was obtained and provided a qualitative evaluation of the hydrogenation conversion. Following, several experiments were performed in a membrane reactor, using PDMS and PEBA membranes embedding the palladium nanoparticles in order to evaluate its performance.

Despite the efforts, it was not possible to obtain a satisfactory conversions using the polymeric catalytic membrane reactor. Several factors contributed to this: a) small mechanical strength of PEBA membranes, b) low concentration of palladium catalyst inside the membranes, c) inappropriate membrane reactor configuration, d) very poor or even inexistent permeation rate of the antibiotic molecule through the membranes due to its high dimensions and e) the short contact time. It was not possible to evaluate the permeability of the membranes towards the antibiotic.

Keywords: demethylchlortetracycline hydrochloride, hydrogenation, polymeric catalytic membrane reactor

Índice

Índice	i
1 Introdução	1
1.1 Enquadramento e Apresentação do Projecto	1
1-As tetraciclinas	1
2- Reactores de membrana	4
2.1- Tipos de membranas utilizadas em reactores de membrana	5
2.2- Aplicações de reactores de membrana polimérica em hidrogenações em fase líquida	7
1.2 Contributos do Trabalho	7
1.3 Organização da Tese	8
2 Estado da Arte	9
3 Descrição Técnica e Discussão dos Resultados	12
1- Ensaio de sorção	12
1.1- Resultados	13
2- Reactor fechado	13
1) Paládio suportado (10 % (m/m)) em carvão activado (BASF)	14
2) Membrana de PEBA + 8,4 % Pd	15
3- Reactor de membrana	16
3.1- Descrição experimental	16
3.2- Resultados e Discussão	19
1) Membrana de PDMS + 5% Pd	19
2) Membrana de PDMS com 60 % Pd/TiO ₂	23
3) Membrana de PEBA + 2 % Pd	25
4 Conclusões	27
5 Avaliação do trabalho realizado	28
5.1 Objectivos Realizados	28
Referências	29

Anexo 1	Material e Métodos	31
1-	Dados adicionais	31
2-	Preparação das soluções de cloridrato de desmetilclorotetraciclina	31
3-	Reactor fechado	31

1 Introdução

O presente projecto propõe o uso de um reactor de membrana catalítica polimérica para a hidrogenação em fase líquida do cloridrato de desmetilclorotetraciclina, um antibiótico da família das tetraciclinas. Presentemente, a hidrogenação deste antibiótico é conduzida em reactor fechado em fase pseudo-homogénea, seguida de uma filtração para a recuperação do catalisador. Uma das vantagens do uso de uma membrana para suportar o catalisador é a eliminação da etapa de separação e recuperação do catalisador após a hidrogenação e a facilidade de implementação deste processo em contínuo.

Seguidamente, é feito um enquadramento às tetraciclinas e aos reactores de membrana. Serão brevemente abordados os principais tipos de membranas utilizadas em reactores de membrana, com especial ênfase às membranas poliméricas, e algumas das suas aplicações em reacções de hidrogenação em fase líquida.

1.1 Enquadramento e Apresentação do Projecto

1- As tetraciclinas

As tetraciclinas são um grupo de antibióticos de acção bacteriostática com amplo espectro de actividade [1], que originalmente foram obtidas de *Streptomyces spp*, bactérias presentes em amostras de solos recolhidas em diferentes partes do mundo. Os antibióticos são substâncias químicas específicas, derivadas ou produzidas pelos organismos vivos que, incluídos em pequenas concentrações, são capazes de inibir os processos vitais de outros organismos [2].

De acordo com a sua farmacologia, as tetraciclinas podem ser divididas em três grupos: componentes de acção rápida (clorotetraciclina, oxitetraciclina e tetraciclina); componentes de acção intermediária (desmetilclorotetraciclina e metaciclina) e componentes de longa acção (doxiciclina e minociclina) (Fig. 1.1) [1]. As tetraciclinas são os antibióticos mais usados, pois estas podem ser modificadas facilmente para combater diferentes doenças infecciosas [3].

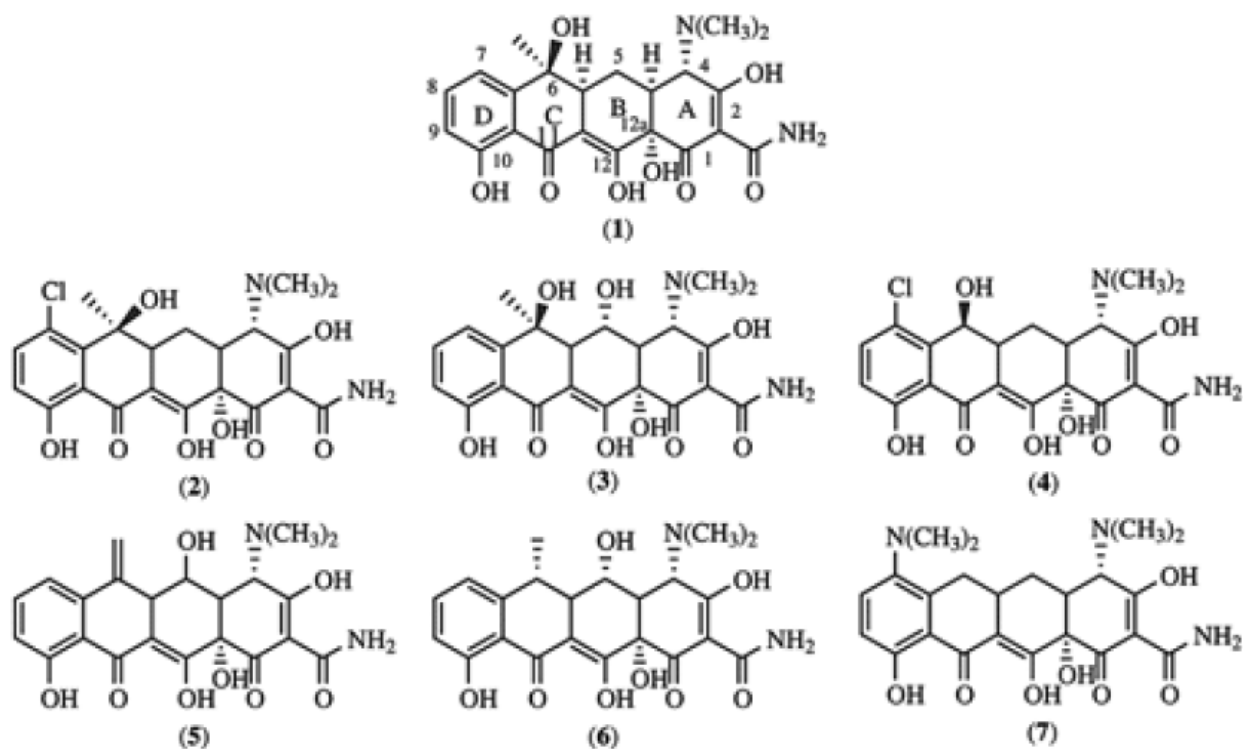


Figura 1.1- Tetraciclina (1) e os seus derivados: (2) clorotetraciclina (7-clorotetraciclina); (3) oxitetraciclina (5-hidroxitetraciclina); (4) demeclociclina (6-desmetil-7-clorotetraciclina); (5) metaciclina (6-desmetil-6-deoxi-5-hidroxi-6-methilentetraciclina); (6) doxiciclina (6-deoxi-5-hidroxitetraciclina); e (7) minociclina (6-desmetil-6-deoxi-7-dimetilaminotetraciclina) (adaptado de [4]).

As tetraciclina foram descobertas há 50 anos, por Duggar [2] e, actualmente, são um grupo de antibióticos vulgarmente utilizado. Estes antibióticos naturais ou semisintéticos são derivados de cultivos de *Streptomyces*. Os dois primeiros antibióticos foram isolados do *Streptomyces aureofaciens* (clorotetraciclina) em 1948 e *Streptomyces rimosus* (oxitetraciclina) em 1950. Caracterizam-se por um esqueleto comum de octahidronaftaceno formado por quatro anéis condensados (Fig. 1.2).

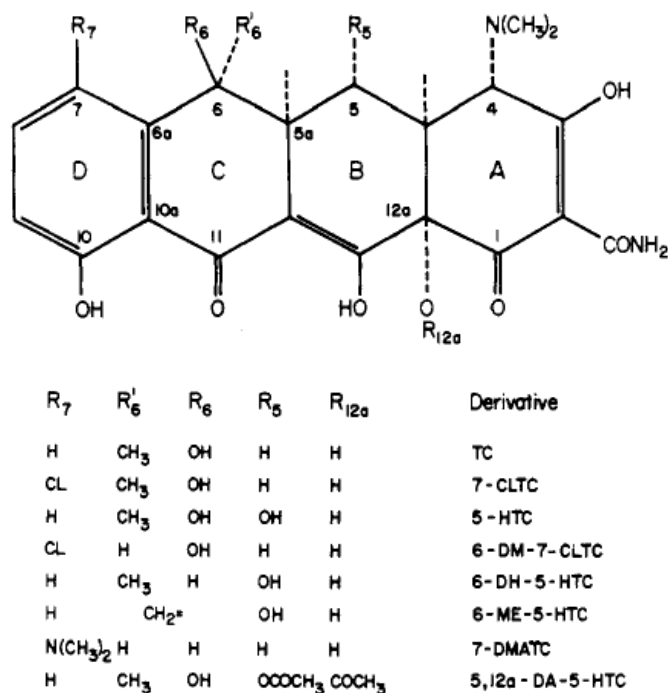


Figura 1.2 - A estrutura química e abreviações para os vários derivados da tetraciclina. A molécula é apresentada na configuração absoluta correcta. As abreviações são TC, tetraciclina; 7-CLTC, 7-clorotetraciclina; 5-HTC, 5-hidroxitetraciclina; 6-DM-7-CLTC, 6-desmetil-7-clorotetraciclina; 6-DH-5-HTC, 6-deoxi-5-hidroxitetraciclina; 6-ME-5-HTC, 6-metileno-5-hidroxitetraciclina; 7-DMATC, 7-dimetilaminotetraciclina; e 5,12a-DA-5-HTC, 5,12a-diacetil-5-hidroxitetraciclina (adaptado de [5]).

A produção de antibióticos é iniciada com o crescimento cultivado de estirpes seleccionadas de *Streptomyces*, num meio escolhido para produzir um crescimento óptimo e uma produção máxima de antibiótico. Algumas tetraciclina úteis clinicamente são produzidas directamente neste tipo de fermentações; outras são produzidas sujeitando os produtos de fermentação a uma ou várias alterações químicas. O antibiótico puro produzido por fermentação é usado como material de arranque para uma série de transformações químicas.

A escolha da estirpe do microorganismo é uma variável no processo muito importante. A escolha da melhor estirpe depende da sua habilidade em produzir quantidades elevadas do antibiótico adequado num tempo razoável [4].

A tetraciclina é o protótipo deste grupo de antibióticos e foi produzida pela primeira vez biosinteticamente, tendo sido obtida como um produto secundário da produção da clorotetraciclina, a partir do caldo de fermentação de *Streptomyces aureofaciens*. Mais tarde, foi produzida quimicamente por hidrogenação catalítica da clorotetraciclina, mas actualmente, é produzida quase exclusivamente por fermentação devido a razões económicas [6]. Em 1957 descreveu-se a família da 6-desmetiltetraciclina, C₂₁H₂₁ClN₂O₈, que se trata do produto que se pretende obter no presente trabalho, que foi descoberta enquanto metabolito de uma estirpe mutante da *Streptomyces aureofaciens* [4]. A 6-desmetiltetraciclina é obtida por hidrogenação da desmetilclorotetraciclina, outro antibiótico da família das tetraciclina,

onde o cloro que se encontra na posição 7 é substituído por um átomo de hidrogénio (Fig. 1.2).

A acção das tetraciclinas impõe-se pela sua capacidade de se ligarem à subunidade denominada 30S dos ribossomas microbianos, bloqueando a ligação do RNA aminoacil transferase e inibindo a síntese de proteínas, impedindo assim a adição de novos aminoácidos na cadeia polipeptídica em formação [1].

Em geral, as tetraciclinas são compostos cristalinos amarelos que têm propriedades anfotéricas. São solúveis tanto em ácido aquoso como em base aquosa, assim como em álcoois (metanol, etanol, etc) e água destilada.

A elucidação da estrutura das tetraciclinas é avaliada através do espectro de absorção UV. Este método é usado extensivamente na elucidação da estrutura. O espectro resulta da contribuição de dois cromóforos: o sistema anel BCD dá $\lambda_{\text{máx}}$ a aproximadamente 350 nm e o anel A um $\lambda_{\text{máx}}$ a aproximadamente 265 nm (Fig. 1.1).

Ao nível dos aspectos económicos, o mercado de antibióticos nos Estados Unidos era cerca de \$4,73 mil milhões em 1990, em que \$233 milhões destes pertenciam à venda de tetraciclinas. Em 2002, o mercado global para medicamentos anti-infecciosos tem um valor estimado de mais de 25 mil milhões por ano e os medicamentos antibacteriais contam para uma proporção significativa [4].

2- Reactores de membrana

Um reactor de membrana é uma unidade que combina uma membrana com um reactor catalítico [7]. Existem diferentes tipos de reactores de membrana, mas podem ser classificados genericamente segundo a função da membrana. Podem ser distinguidos três grupos principais [8], A) Extractor, B) Distribuidor, C) Contactor:

A) Extractor: A função mais importante da membrana, nesta configuração, é remover selectivamente um produto resultante de uma reacção limitada pelo equilíbrio, no sentido de aumentar o rendimento relativamente aos reactores convencionais. Este tipo de reactor de membrana está representado na figura 1.3A.

B) Distribuidor: Nesta configuração (Fig. 1.3B), a função da membrana é dosear um reagente que pode originar reacções sucessivas. Como as espécies alvo são frequentemente o produto da adição inicial, a regulação da concentração de reagente num nível baixo ao longo do reactor, pode melhorar a selectividade através de uma permeação controlada ao longo da membrana.

C) Contactor: O terceiro tipo de reactor de membrana tira vantagem da geometria única da membrana, ou seja, uma parede selectiva (permselectiva ou não) que separa dois

meios. Se a membrana é também um suporte para o catalisador (ou é intrinsecamente activa), possibilita a alimentação de reagentes de ambos os lados ou força uma mistura reactiva a atravessar a parede activa (Fig. 1.3C).

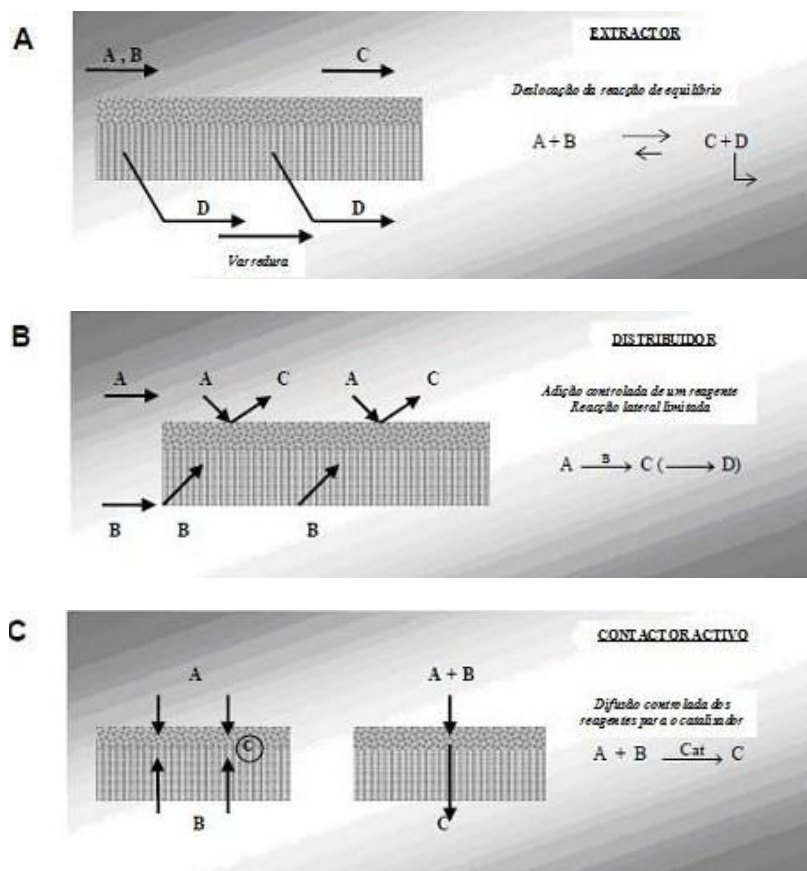


Figura 1.3 - Três principais funções da membrana, ao nível do reactor, num reactor de membrana (adaptado de [9]).

O tipo de reactor de membrana utilizado no presente trabalho é o contactor, onde a membrana actua como suporte do catalisador. Neste tipo de configuração, a difusão controlada dos reagentes para o catalisador promove uma zona de reacção catalítica. A localização da interface da zona de reacção dentro da membrana depende das concentrações relativas à superfície e dos coeficientes de difusão intra-particular dos dois reagentes [10].

2.1- Tipos de membranas utilizadas em reactores de membrana

As membranas usadas nos reactores de membrana podem ser muito distintas tendo em atenção a sua natureza. Estas podem ser inertes ou cataliticamente activas, densas ou porosas e podem ser feitas de polímeros, carbono, metais, vidro ou cerâmicas. Podem ser também uniformes na composição ou ser compósitas, com uma estrutura porosa homogénea ou assimétrica [8].

Dentro dos diferentes tipos de membranas existentes, as membranas poliméricas têm sido muito utilizadas, uma vez que mostraram algumas vantagens: a sua espessura pode ser

controlada facilmente, a preparação a grande escala não é problema, são fáceis de preparar sem defeitos [11] e mostram capacidades de difusividade e sorção versáteis [7].

Outra vantagem das membranas poliméricas é que definem facilmente a zona de reacção. Isto pode ser feito através de introdução de um catalisador uniformemente ao longo de toda a espessura da membrana ou apenas numa certa região, como por exemplo, na camada de superfície. Com este tipo de membrana, duas correntes de reagentes (gasosos e/ou líquidos) poderiam passar pelos diferentes lados da membrana e misturar-se-iam na zona catalítica, transportados por difusão [12]. A incorporação de aditivos na matriz da membrana (Fig. 1.4) pode aumentar adicionalmente o desempenho do catalisador heterogéneo e facilitar substancialmente o processo a jusante [10].

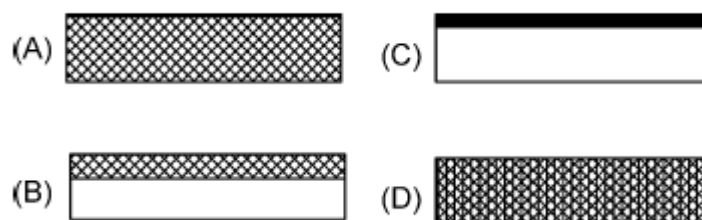


Figura 1.4- Esquema de diferentes configurações das membranas. (A) Membrana densa polimérica com nanopartículas de paládio homogeneamente distribuídas. (B) Membrana com duas camadas - camada de cima: igual a (A), camada de baixo: polímero sem paládio. (C) Membrana densa polimérica com paládio na camada de superfície porosa. (D) Mistura de um polímero com PVP com sílica e nanopartículas de paládio repartidas homogeneamente (adaptado de [13]).

Uma das desvantagens da utilização de membranas poliméricas em reactores de membrana é que estas são menos resistentes a altas temperaturas, solventes agressivos e condições oxidantes. Deste modo, os reactores de membrana polimérica têm sido utilizados apenas em processos conduzidos em condições moderadas, nomeadamente síntese de química fina e tratamentos de água. Mas estas limitações são relativas: o Nafion® e o polidimetilsiloxano (PDMS), são os materiais mais usados em membranas poliméricas catalíticas, que já provaram manterem-se estáveis mesmo sob condições severas, mostrando resistência térmica, mecânica e química excelentes [10]. O poli (dimetilsiloxano) (PDMS) tem recebido especial atenção como membrana em separações gasosas devido à sua alta permeabilidade intrínseca para gases e vapores (o mais alto entre polímeros de borracha). Este combina estabilidade mecânica, química e térmica com alta permeabilidade e afinidade para os reagentes. Os catalisadores inorgânicos incorporados nas membranas poliméricas podem aumentar a actividade catalítica para o melhoramento da sorção dos reagentes, inibindo outros compostos de interferir. A sorção de reagente selectiva e a retenção do catalisador na membrana proporcionam que o desempenho catalítico destas membranas seja superior aos seus homólogos residentes não membranares [14].

2.2- Aplicações de reactores de membrana polimérica em hidrogenações em fase líquida

Inicialmente, as membranas de paládio eram as mais utilizadas em reacções de hidrogenação, porque têm uma permselectividade quase infinita ao hidrogénio. No entanto, os reactores de membrana polimérica também têm sido consideravelmente usados para conduzir reacções nas situações mais variadas, principalmente em fase gasosa, líquida e gasosa/líquida [12]. As principais aplicações são na indústria química, tratamento de águas e na indústria petroquímica em fase gasosa. De seguida, são apresentados alguns exemplos de reacções de hidrogenação em fase líquida, nomeadamente quando aplicadas para o tratamento de águas.

A presença de nitratos na água potável é um problema grave, uma vez que estes estão associados a uma série de perigos para a saúde. A redução do nitrato em soluções aquosas foi estudada por Ludtke et al. [15], usando membranas microporosas de poliéterimida (PEI) que suportam micropartículas bimetálicas de paládio (Pd) e cobalto (Co) revestidas por óxido de alumínio. Ilinich et al. [16] também estudaram a mesma hidrogenação usando nanopartículas mono e bimetálicas de Pd e Co depositadas na estrutura macroporosa das membranas de poliamida.

Ainda no tratamento de águas, os hidrocarbonetos halogenados também têm de ser eliminados, principalmente quando ligados à água perto de áreas industriais. Fritsh et al. [17] seleccionaram a declorinação do clorobenzeno para testar camadas finas de PDMS carregadas com nanopartículas de Pd suportadas em poli(acrilonitrilo) (PAN).

Em certas aplicações de água pura, o oxigénio dissolvido é um dos maiores inconvenientes e a sua redução catalítica com hidrogénio pode ser um método atractivo. Petrova et al. [18], desenvolveram um contactor de membrana interfacial usando uma fibra porosa de polipropileno (PP) com paládio colocado na superfície externa da membrana.

1.2 Contributos do Trabalho

Actualmente, a empresa AtralCipan efectua a hidrogenação do cloridrato de desmetilclorotetraciclina em fase dispersa com base num catalisador de paládio suportado em carvão activado. Este catalisador é muito eficiente, mas apresenta perda do metal precioso (cerca de 4 % (p/p) ao fim de um ano), o que torna o processo particularmente dispendioso.

O presente trabalho, tem como objectivo estudar a hidrogenação do cloridrato de desmetilclorotetraciclina num reactor de membrana catalítica polimérica, em que o catalisador se encontra nanodisperso na matriz polimérica. A vantagem desta abordagem é que para além das membranas poliméricas serem facilmente produzidas, elimina a etapa final

de recuperação do catalisador, no processo actual na AtralCipan. Por outro lado, é previsível que origine reactores de menores dimensões e mais eficientes.

O LEPAE (Laboratório de Engenharia de Processos Ambiente e Energia) tem larga experiência em reactores de membrana polimérica catalítica e a respectiva síntese de membranas densas catalíticas de PDMS e PEBA dopadas com paládio. Estas foram principalmente utilizadas em hidrogenações em fase gasosa [9, 12]. O presente trabalho pretende avaliar a utilização destas membranas quando inseridas num reactor de membrana para conduzir a hidrogenação em fase líquida da desmetilclorotetraciclina.

1.3 Organização da Tese

Inicialmente é feita uma pequena introdução sobre as tetraciclinas e os diferentes tipos de reactores de membrana existentes. As tetraciclinas são um grupo de antibióticos, produzidos por bactérias recolhidas dos solos, que podem ser modificadas estruturalmente a nível industrial consoante o tipo de tratamento terapêutico desejado. Os reactores de membrana, combinam numa mesma unidade um sistema reaccional e de separação. Estes podem ser classificados consoante o tipo de membrana utilizado e são usados para diferentes reacções principalmente em reacções de hidrogenação.

No capítulo 2 é apresentado o processo de produção do cloridrato de desmetilclorotetraciclina efectuado na empresa AtralCipan. A hidrogenação do cloridrato de desmetilclorotetraciclina é conduzida em reactor fechado, com paládio suportado em carvão activado como catalisador.

Seguidamente, no capítulo 3, é apresentada a descrição experimental do reactor de membrana e as respectivas condições operatórias testadas. Todos os resultados obtidos e condições operatórias são apresentados, assim como a sua discussão.

Finalmente, as conclusões principais do trabalho desenvolvido são apresentadas no capítulo 4.

2 Estado da Arte

A empresa AtralCipan tem como produto de reacção a desmetiltetraciclina, que é obtido através da hidrogenação da desmetilclorotetraciclina em fase dispersa com base num catalisador de paládio suportado em carvão activado.

O cloridrato de desmetilclorotetraciclina, também designado por cloridrato de demeclociclina (DCC.HCl), é um antibiótico da família das tetraciclina, e como tal, com acção de largo espectro microbiano. O cloridrato de desmetilclorotetraciclina é usado, basicamente, como matéria-prima para a produção de um antibiótico de semisíntese - o cloridrato de minociclina - embora também possa ser usado como antibiótico terapêutico [19]. O cloridrato de desmetilclorotetraciclina é um antibiótico activo usado no tratamento da doença de Lyme, acne e bronquite. Também é indicado (mas raramente usado) para tratar infecções urinárias, malária e outras infecções por bactérias tais como gonorreia e clamídia. Outro tipo de tratamento também registado é o de hiponatremia (baixa concentração de sódio no sangue) devido ao síndrome de uma hormona antidiurética inapropriada (SIADH) onde a restrição de fluído tem sido pouco eficaz [20].

A produção industrial de cloridrato de desmetilclorotetraciclina (DCC.HCl) faz-se por um processo de biosíntese e compreende três estágios: fermentação, extracção e cristalização, que não é o caso de estudo do presente tema de trabalho.

A desmetilclorotetraciclina é um metabolito secundário produzido por fermentação directa, isto é, resultante da cultura aeróbia submersa de estirpes mutantes de *Streptomyces aureofaciens*. A fórmula química deste antibiótico é $C_{21}H_{21}ClN_2O_8$, com o peso molecular de $464,9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; na forma de cloridrato tem a fórmula química $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_8$ e o peso molecular de $501,3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

O cloridrato de desmetilclorotetraciclina quando em solução aquosa, pode sofrer reacções reversíveis de epimerização, dando origem a um produto menos activo. O grau de extensão desta reacção está directamente relacionado com o tempo de exposição a elevados valores de pH e temperatura e na presença de iões fosfato ou citrato.

O cloridrato de desmetilclorotetraciclina é comercializado como um pó amarelo cristalino inodoro com teor máximo de 7,3 % em produtos de epimerização. Para além disso, o teor em humidade não pode exceder 4 %, usado como matéria-prima para a produção de minociclina [19].

A empresa AtralCipan tem como principais processos a fermentação do cluvanato de potássio

e do cloridrato de desmetilclorotetraciclina (cloridrato de demeclociclina) e a síntese química da minociclina e da doxiciclina.

A minociclina é tipicamente produzida sinteticamente a partir da desmetiltetraciclina [21].

A ultrafiltração do caldo de fermentação da desmetilclorotetraciclina (DMCT), produzida a uma escala industrial na CIPAN SA, tem sido efectuada utilizando dois sistemas de ultrafiltração de diferentes geometrias: tubular e plana. Foi obtido um fluxo de permeado mais elevado com a segunda geometria, embora tenham surgido alguns problemas como a acumulação de agregados de elevadas dimensões no interior do módulo. Os mesmos valores de rendimento foram obtidos para a mesma diluição, mas a ultrafiltração tem a vantagem de não necessitar de um filtro e de floculantes, como na filtração convencional. Outra vantagem do processo de membrana é a qualidade do filtrado, visto que o permeado não possui qualquer tipo de sólidos suspensos. Também é observada, nestas membranas, a rejeição de produtos indesejáveis relacionados com a desmetilclorotetraciclina (epi-desmetilclorotetraciclina) [22].

O objectivo da reacção de hidrogenação é, a partir da desmetilclorotetraciclina, retirar o cloro da posição 7, que é substituído por um átomo de hidrogénio obtendo o produto de reacção, a desmetiltetraciclina [23].



Figura 2.1- Estruturas da desmetilclorotetraciclina e desmetiltetraciclina, respectivamente (adaptado de [4]).

O processo é desenvolvido em reactor fechado, com agitação contínua e condições básicas, a temperaturas entre os 25 °C e os 40 °C, com o catalisador (paládio) suportado em carvão activado. No final da reacção, o catalisador atravessa uma etapa de separação, em que a solução final é filtrada.

O hidrogénio é alimentado a uma pressão absoluta de 3,4 bar. Ao longo do tempo, é verificado um abaixamento de pressão, devido à hidrogenação, a qual é compensada por realimentação de hidrogénio em determinados intervalos de tempo. A finalização da reacção, em cerca de 3 h, é observada quando após um ciclo de repressurização, é atingida a estabilização da pressão.

Tanto a solução inicial de desmetilclorotetraciclina, como a solução final de desmetiltetraciclina, podem ser analisadas por espectrofotometria de UV. A

espectrofotometria desempenha um papel importante na análise estrutural das tetraciclinas como faz, na verdade, com a maioria das classes do complexo dos produtos naturais. Inicialmente, o espectro era utilizado para identificação de agentes individuais e depois para análise. Com o seu desenvolvimento, a espectrofotometria tornou-se rapidamente aplicada às tetraciclinas para que a caracterização estrutural seja uma tarefa relativamente simples.

As análises são feitas na zona do ultravioleta, traçando um espectro de absorção entre os 200 nm e os 420 nm, em que a amostra apenas pode ser classificada a nível estrutural. Outro método utilizado é a Cromatografia Líquida de Alta Definição (HPLC), que permite com que a quantificar misturas de tetraciclinas e os seus produtos de degradação mais significantes, 4-epitetraciclina, anidro tetraciclina e 4-epianidrotetraciclina [24].

3 Descrição Técnica e Discussão dos Resultados

O principal objectivo deste trabalho foi avaliar a viabilidade de utilizar um reactor de membrana catalítica polimérica para realizar a hidrogenação do cloridrato de desmetilclorotetraciclina (DCC.HCl) em fase líquida. Foram essencialmente testadas dois tipos de membranas densas e cataliticamente activas: o polidimetilsiloxano (PDMS) e o poliéterblocoamida (PEBA), ambos incorporando nanopartículas de paládio.

Foram efectuados alguns testes preliminares: a) teste de desempenho num reactor fechado (Anexo 1) utilizando um catalisador comercial; b) testes de sorção conduzidos para inferir sobre a permeabilidade de dois solventes (água destilada e metanol) relativamente às membranas; c) testes de tracção conduzidos para avaliar a resistência mecânica das membranas; d) solubilidade e estabilidade do antibiótico nos dois solventes.

A instalação do reactor de membrana foi então utilizada na hidrogenação do cloridrato de desmetilclorotetraciclina a 35 °C. Utilizaram-se diferentes configurações para a alimentação da fase gasosa ao reactor e diferentes tipos de membranas catalíticas.

1- Ensaio de sorção

Foi efectuado o estudo de sorção de água destilada e metanol, a 25 °C, em dois tipos de membranas densas poliméricas: PDMS (poli(dimetilsiloxano)) e PEBA (poli(éter-b-amida)), previamente preparadas segundo o processo de síntese descrito em [9, 25].

Foi ponderada a utilização de água destilada para a preparação das soluções de cloridrato de desmetilclorotetraciclina, por questões de segurança. O metanol trata-se de um solvente facilmente inflamável e tóxico, com efeitos irreversíveis aquando de inalação, contacto com a pele ou ingestão. No entanto, os ensaios posteriores foram efectuados utilizando-se o metanol como solvente, devido à maior solubilidade das tetraciclinas em álcoois, verificada nos testes de estabilidade realizados anteriormente (dados não apresentados).

O estudo de sorção envolveu a pesagem de uma pequena porção das membranas antes e depois de mergulhadas nos solventes testados. Os solventes foram colocados em matrizes, onde foram colocadas as membranas previamente pesadas. As pesagens foram efectuadas em intervalos de três horas, até o seu peso estabilizar. Este método teve como objectivo avaliar a percentagem de variação de massa, para obter uma possível correlação com a capacidade destes solventes permearem através das membranas.

1.1- Resultados

Nas tabelas 1 e 2 são apresentados os resultados obtidos para os ensaios de sorção em água destilada e metanol das membranas de PEBA e PDMS.

Tabela 1- Ensaio de sorção das membranas de PEBA e PDMS em água destilada.

Nome	Varição de massa (%)	Erro (%)
PEBA	7,06	2,41
PDMS	0,97	3,72

Tabela 2- Ensaio de sorção das membranas de PEBA e PDMS em metanol.

Nome	Varição de massa (%)	Erro (%)
PEBA	87,97	29,34
PDMS	5,64	18,34

Verificou-se que as membranas de PEBA tanto em água como em metanol, apresentam uma maior capacidade de sorção do que as membranas de PDMS; e que as membranas de PEBA apresentam uma maior capacidade de sorção de metanol do que de sorção de água (cerca de 13 vezes superior). Este facto indica uma maior facilidade de permeação da solução alcoólica de DCC.HCl pelas membranas de PEBA. Uma vez que a molécula de DCC tem uma massa molecular elevada, 501 ua, optou-se pela utilização preferencial das membranas de PEBA e de uma solução de DCC.HCl em metanol.

Foram ainda efectuados testes de tracção para avaliar as propriedades mecânicas das membranas de PEBA, antes e após inchamento com água destilada ou metanol. Estas apresentaram uma resistência mecânica bastante aceitável para ambos os solventes (resultados não apresentados).

2- Reactor fechado

Foram realizadas duas experiências em reactor fechado com agitação contínua a 35 °C (a descrição experimental detalhada destes ensaios encontra-se no Anexo 1): 1) catalisador comercial de paládio suportado em negro de carbono; e 2) membrana de PEBA com 8,4 % (m/m) de paládio.

Estas experiências serviram como controlo, principalmente o ensaio 1 e foram efectuadas segundo as condições operatórias utilizadas na empresa (Tabela 3).

1) Paládio suportado (10 % (m/m)) em carvão activado (BASF)

Tabela 3- Dados sobre a solução de antibiótico preparada e condições operatórias da experiência para reactor fechado usando paládio suportado em negro de carbono.

m_{DCC} (g)	12,5	p_{H_2} (bar)	3,2
$V_{metanol}$ (mL)	50,0	Duração (h)	3
$V_{trietilamina}$ (mL)	11,47	DCC : Metanol	1 g : 4 mL
$C_{inicial}$ (mol·L ⁻¹)	0,407	Et ₃ N : DCC	2/3 peso _{Et3N} /peso _{DCC}
m_{Pd} (mg)	50,0	DCC : Pd	1 g : 4 mg

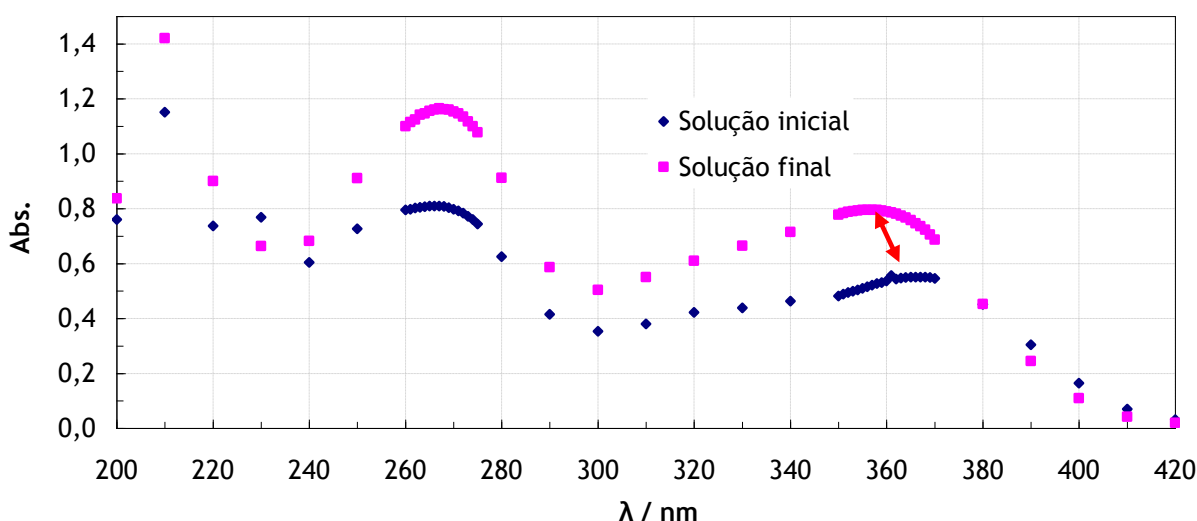


Figura 3.1- Espectro de absorção de UV entre 200 nm e 420 nm para reactor fechado com Pd suportado em negro de carbono.

Na Tabela 3, pode observar-se que foi utilizada trietilamina (Et₃N) na solução de antibiótico. Esta é uma base orgânica utilizada para ajustar o pH da solução reaccional, que normalmente decorre em condições básicas (pH ≈ 9), de forma a aumentar a estabilidade da solução de antibiótico na solução alcoólica.

Da análise dos espectros de absorção no UV obtidos, verifica-se a 365 nm a banda característica da desmetilclorotetraciclina, que evidencia a presença do átomo de cloro na posição 7 (Fig. 1.2). Após a reacção de hidrogenação, esta banda desloca-se para cerca de 355 nm correspondente à desmetiltetraciclina e permite avaliar qualitativamente que ocorreu a substituição do cloro por um átomo de hidrogénio na posição 7 [23].

2) Membrana de PEBA + 8,4 % (m/m) Pd

Esta membrana não é suportada e tem uma espessura de cerca de 68 μm , foram utilizadas 599,1 mg de membrana, o que corresponde a uma área activa de 81,58 cm^2 . As restantes condições operatórias encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4- Dados sobre a solução de antibiótico preparada e condições operatórias da experiência para reactor fechado usando uma membrana de PEBA com 8,4 % (m/m) de Pd.

m_{DCC} (g)	12,5	p_{H_2} (bar)	3,4
V_{metanol} (mL)	50,0	Duração (h)	3
$V_{\text{trietilamina}}$ (mL)	11,47	DCC : Metanol	1 g : 4 mL
C_{inicial} ($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	0,407	$\text{Et}_3\text{N} : \text{DCC}$	2/3 $\text{peso}_{\text{Et}_3\text{N}}/\text{peso}_{\text{DCC}}$
m_{Pd} (mg)	50,0	DCC : Pd	1 g : 4 mg

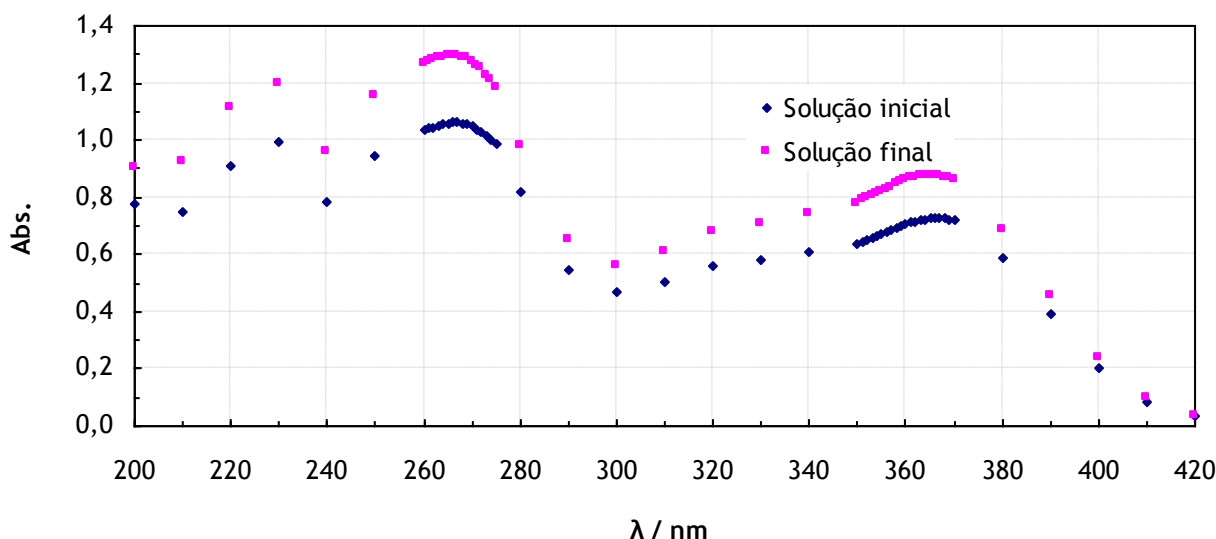


Figura 3.2- Espectro de absorção de UV entre 200 nm e 420 nm para reactor fechado com membrana de PEBA + 8,4 % (m/m) de Pd.

Da análise dos espectros obtidos, é possível verificar que o deslocamento da banda a 365 nm foi muito ligeiro, indicando que o tempo de reacção não foi suficiente para a hidrogenação completa da DCC, provavelmente devido à resistência à transferência de massa adicional criada pela membrana densa.

3- Reactor de membrana

3.1- Descrição experimental

O estudo da hidrogenação do cloridrato de desmetilclorotetraciclina no reactor de membrana foi realizado numa instalação previamente existente no LEPAE que foi adaptada para a reacção de hidrogenação do cloridrato de desmetilclorotetraciclina.

O reactor é constituído primariamente por uma célula de membrana e um tanque para armazenamento da solução de DCC (Fig. 3.3). Estes encontram-se dentro de uma estufa para controlo da temperatura reaccional. O esquema completo da instalação encontra-se na Figura 3.4. Para além do tanque e da célula de membrana, a instalação é ainda constituída por uma bomba peristáltica para promover a recirculação da solução alcoólica de antibiótico e uma bomba de vácuo para remover o ar existente no interior do reactor (Fig. 3.4).



Figura 3.3- Instalação do reactor de membrana.

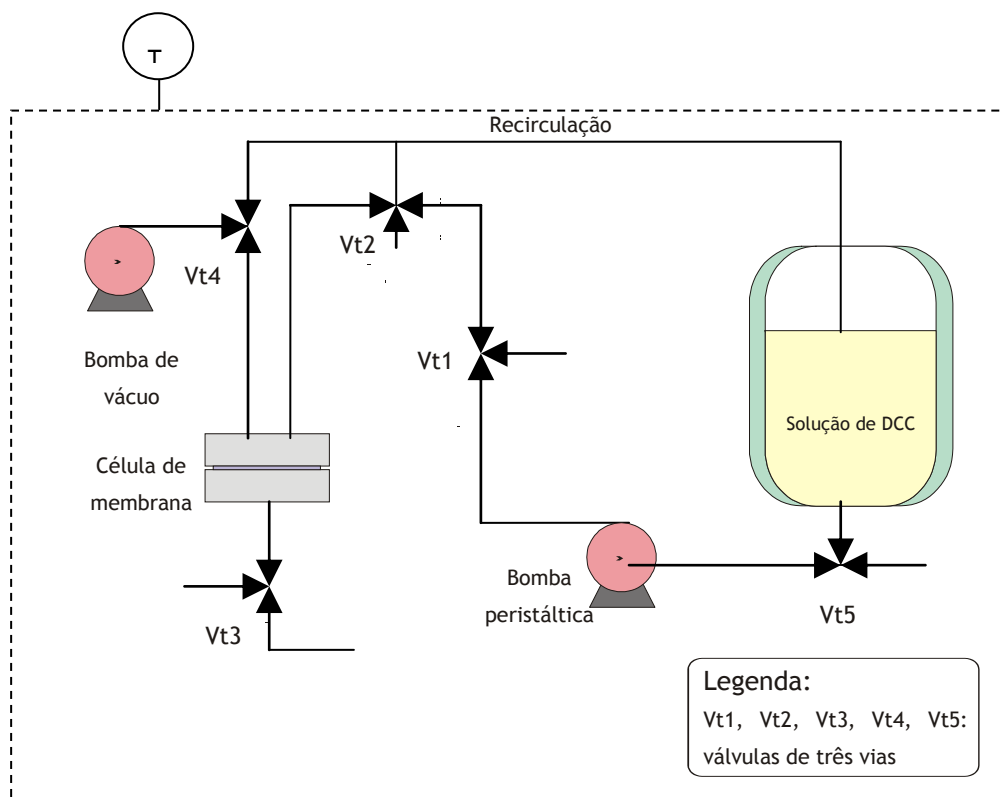


Figura 3.4 - Esquema da instalação do reactor de membrana.

O tanque possui duas aberturas que permitem a entrada e saída da solução em recirculação e as outras duas que permitem a remoção de amostra ao longo do tempo ou a alimentação de gás para pressurização da solução de antibiótico.

A célula de membrana (Fig. 3.5) com 18,10 cm² de área possui duas aberturas na parte superior para entrada e saída da solução em recirculação e uma abertura na base para alimentação de hidrogénio e recolha de amostras de permeado. O interior da célula é constituído por um suporte metálico usado para suportar as membranas catalíticas e por um O-ring para fixar a membrana e vedar a célula.



Figura 3.5- Célula de membrana do reactor de membrana.

Os diferentes ensaios foram realizados a 35 °C e com uma duração de cerca de quatro horas.

As amostras recolhidas foram diluídas em solução de ácido clorídrico 0,9 M e imediatamente analisadas por espectrofotometria de UV, efectuando o varrimento do espectro de absorção entre os 200 nm e os 420 nm.

3.2- Resultados e Discussão

Foram efectuadas 5 experiências no reactor de membrana, utilizando-se as seguintes membranas previamente sintetizadas [9, 25]: membrana suportada de PDMS com 5 % (m/m) de paládio (Fig. 3.6), com uma espessura de 3,7 μm ; membrana de PDMS com 60 % de Pd/TiO₂ (25 % (m/m) Pd) e uma espessura de 5 μm (Fig. 3.10); e uma membrana de PEBA não suportada com 2 % (m/m) de paládio e uma espessura de 157 μm . Todas as membranas foram reduzidas em ambiente de hidrogénio durante pelo menos as 12 horas antes ao ensaio de hidrogenação.

Foram ainda efectuados dois ensaios no reactor de membrana utilizando-se outras membranas de PEBA, nomeadamente: 1- com 20 % (m/m) de paládio e uma espessura de 59,6 μm ; e 2- com 15 % (m/m) de polivinilpirrolidona e 2 % (m/m) de paládio com uma espessura de 133,3 μm . No entanto, estas membranas romperam-se sistematicamente pelo O-ring após o contacto com a solução de DCC, devido ao inchamento provocado pelo álcool. Deste modo, optou-se pela utilização de membranas com uma maior espessura, para aumentar a resistência e utilizou-se uma cola de silicone como vedante em alternativa ao O-ring.

Paralelamente ao desenvolvimento do sistema alternativo para a vedação do reactor com a membrana de PEBA, fizeram-se alguns ensaios com uma membrana de PDMS. A utilização de uma membrana com espessura tão baixa poderia minimizar os possíveis efeitos da transferência de massa devido à presença do polímero.

As soluções de desmetilclorotetraciclina foram preparadas segundo as proporções: 2/3 em peso de trietilamina por peso de DCC. Consoante o decorrer das experiências, as proporções de massa de antibiótico para volume de solvente, assim como massa de antibiótico para massa de catalisador, foram alteradas.

1) Membrana de PDMS + 5 % (m/m) Pd

Esta membrana é suportada em papel coberto com uma camada de poliacrilonitrilo (PAN) (Fig. 3.6) e tem uma espessura de cerca de 3,7 μm de PDMS e a área activa utilizada foi de 17,35 cm^2 .

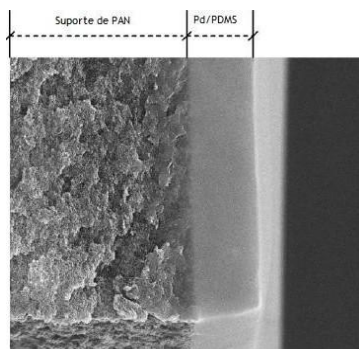


Figura 3.6- Fotografia SEM da membrana de PDMS com 5 % (m/m) Pd suportada (adaptada de [26]) .

A configuração utilizada para esta experiência foi: alimentação de hidrogénio em sistema fechado pelo permeado (válvula Vt3), Fig. 3.4, e as proporções utilizadas encontram-se na Tabela 5.

A quantidade de catalisador foi calculada segundo a densidade do PDMS e do paládio, a área activa e espessura da membrana (dados no Anexo 1).

Tabela 5- Dados sobre a solução de antibiótico preparada e condições operatórias da experiência para reactor de membrana usando uma membrana de PDMS com 5 % (m/m) de Pd.

m_{DCC} (g)	8,3	p_{H_2} (bar)	3,8
$V_{metanol}$ (mL)	100,0	Duração (h)	4
$V_{trietilamina}$ (mL)	7,62	DCC : Metanol	1 g : 12 mL
$C_{inicial}$ (mol·L ⁻¹)	0,158	Et ₃ N : DCC	2/3 peso _{Et3N} /peso _{DCC}
m_{Pd} (mg)	0,24	DCC : Pd	1 g : 0,029 mg

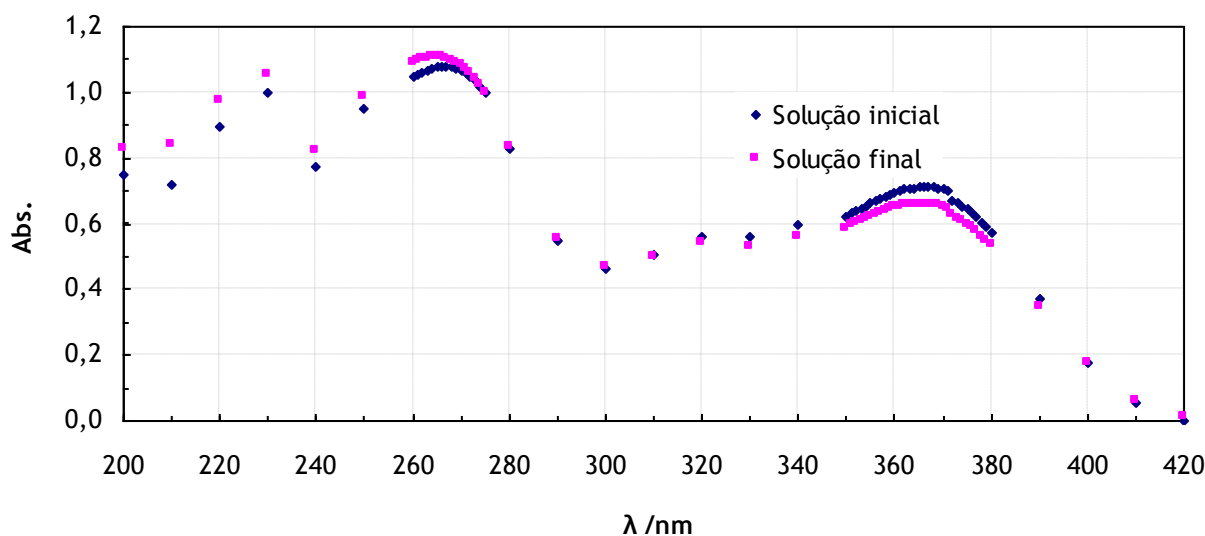


Figura 3.7- Espectro de absorção de UV entre 200 nm e 420 nm para reactor de membrana com membrana de PDMS + 5 % (m/m) de Pd.

No final da reacção de hidrogenação, recolheu-se apenas uma amostra do tanque, visto que não permeou solução através da membrana.

Nos espectros de absorção obtidos não foi observado o deslocamento da banda a 365 nm. Isto pode ter ocorrido por duas razões: 1) a quantidade de catalisador foi muito pequena quando comparada a experiências anteriores em reactor fechado (cerca de 1000 vezes menor); ou 2) a DCC não permeia pela membrana densa. Esta última hipótese está de acordo com os ensaios de sorção com metanol, onde o inchamento observado foi praticamente inexistente, indicando que tanto o metanol como a DCC (molécula maior que o metanol) teriam muitas dificuldades em permear pela membrana e encontrar o catalisador.

Para testar a hipótese 1, procedeu-se a um ensaio utilizando a quantidade de antibiótico em relação à quantidade de paládio presente na membrana na proporção de 1000 g de cloridrato de desmetilclorotetraciclina para 4 g de paládio (Tabela 6). Adicionalmente, o mesmo ensaio foi prolongado para 6 horas.

Tabela 6- Dados sobre a solução de antibiótico preparada e condições operatórias da experiência para reactor de membrana usando uma membrana de PDMS com 5 % (m/m) de Pd.

m_{DCC} (mg)	60	p_{H_2} (bar)	3,0
$V_{metanol}$ (mL)	100,0	Duração (h)	6
$V_{trietilamina}$ (μ L)	55	DCC : Metanol	1 g : 1,7 mL
$C_{inicial}$ ($mol \cdot L^{-1}$)	0,0012	Et_3N : DCC	2/3 $peso_{Et_3N}/peso_{DCC}$
m_{Pd} (mg)	0,24	DCC : Pd	1 g : 4 mg

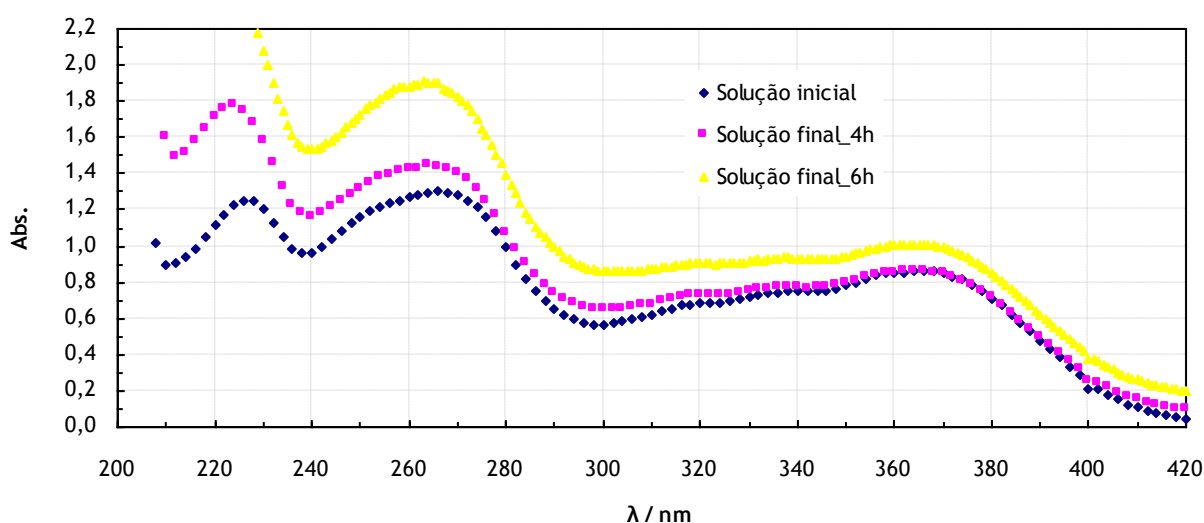


Figura 3.8- Espectro de absorção de UV entre 200 nm e 420 nm para reactor de membrana com membrana de PDMS + 5 % (m/m) de Pd.

No final da reacção de hidrogenação, foram recolhidas duas amostras do tanque: uma ao final de 4 horas e outra ao final de 6 horas.

Relativamente ao espectro de absorção obtido, não é verificado, novamente, o deslocamento da banda a 365 nm, indicando que mesmo as 6 horas de reacção não foram suficientes para ocorrer a hidrogenação completa da DCC ou mesmo que efectivamente a solução não foi capaz de permear a membrana.

Para forçar a permeação da solução de DCC pela membrana, foi efectuada outra experiência, com a membrana de PDMS, onde foi alimentado hidrogénio em sistema fechado pelo retido, de forma a pressurizar a solução de DCC que está em contacto com a membrana. Todas as outras condições experimentais mantiveram-se constantes, com excepção da quantidade de trietilamina que foi adicionada em dobro para atingir um pH cerca de 9 (Tabela 7).

Tabela 7- Dados sobre a solução de antibiótico preparada e condições operatórias da experiência para reactor de membrana usando uma membrana de PDMS com 5 % (m/m) de Pd.

m_{DCC} (mg)	60	p_{H_2} (bar)	2,0
$V_{metanol}$ (mL)	100,0	Duração (h)	4
$V_{trietilamina}$ (μ L)	110	DCC : Metanol	1 g : 1,7 mL
$C_{inicial}$ ($mol \cdot L^{-1}$)	0,0012	Et_3N : DCC	4/3 $peso_{Et_3N}/peso_{DCC}$
m_{Pd} (mg)	0,24	DCC : Pd	1 g : 4 mg

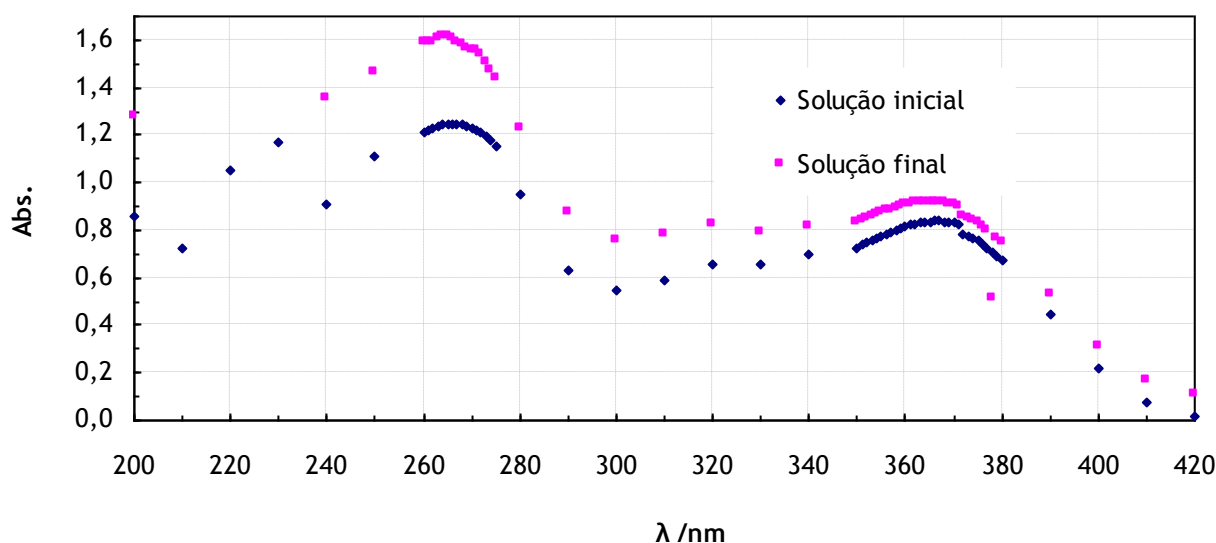


Figura 3.9- Espectro de absorção de UV entre 200 nm e 420 nm para reactor de membrana com membrana de PDMS + 5 % (m/m) de Pd.

Esta experiência teve a duração de 4 horas e no final da reacção de hidrogenação foi recolhida uma amostra do tanque.

No espectro de absorção, é possível observar que mais uma vez não existe deslocamento da banda a 365 nm e que apesar do aumento da pressão a solução de antibiótico não permeou através da membrana. Neste ensaio, devido à configuração utilizada, há ainda uma resistência adicional à transferência do hidrogénio para dentro da membrana uma vez que este precisa primeiro de se dissolver na solução de DCC para depois entrar em contacto com a membrana. No entanto, o mais provável é que o PDMS não seja permeável tanto ao metanol e ainda menos ao antibiótico e deste modo não ocorreu a reacção.

Depois de vários testes efectuados com membranas de PDMS com 5 % (m/m) de paládio nanoparticulado incorporado na matriz polimérica, foram realizadas mais duas experiências no reactor de membrana com dois tipos diferentes de membrana: uma membrana de PDMS suportada em poliacrilonitrilo (PAN) com 60 % de Pd/TiO₂ (25 % (m/m) Pd) (Fig. 3.10) e poliéterblocoamida (PEBA) não suportada com 2 % (m/m) de paládio.

2) Membrana de PDMS com 60 % Pd/TiO₂ (25 % (m/m) Pd)

Nesta membrana o paládio foi primeiramente suportado em TiO₂ (25 % Pd) e este compósito foi então adicionado à membrana de PDMS, de um modo similar à membrana de PDMS com 5 % (m/m) de Pd. Esta membrana tem uma espessura de cerca de 5 µm, com uma área activa de 17,35 cm².

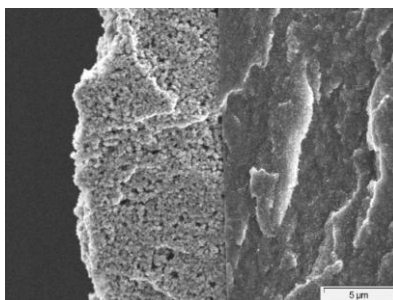


Figura 3.10- Fotografia SEM de uma membrana de PDMS com 60 % Pd/ TiO₂ (25 % (m/m) Pd).

A vantagem da utilização desta membrana é que as partículas de Pd/TiO₂, encontram-se fracamente aderidas ao PDMS (dados não apresentados) e deste modo o PDMS poderia não ter uma resistência tão grande à transferência do antibiótico para o catalisador. A configuração utilizada nesta experiência foi de alimentação de hidrogénio em sistema fechado pela válvula Vt3 (Fig. 3.4). As condições operatórias utilizadas encontram-se descritas na Tabela 8.

Tabela 8- Dados sobre a solução de antibiótico preparada e condições operatórias da experiência para reactor de membrana usando uma membrana de PDMS suportada em PAN com 60 % de Pd/TiO₂ (25 % (m/m) Pd).

m_{DCC} (mg)	60	p_{H_2} (bar)	3,0
$V_{metanol}$ (mL)	100,0	Duração (h)	6
$V_{trietilamina}$ (μL)	55	DCC : Metanol	1 g : 1,7 mL
$C_{inicial}$ (mol·L ⁻¹)	0,0012	Et ₃ N : DCC	2/3 peso _{Et3N} /peso _{DCC}
m_{Pd} (mg)	2,45	DCC : Pd	1 g : 41 mg

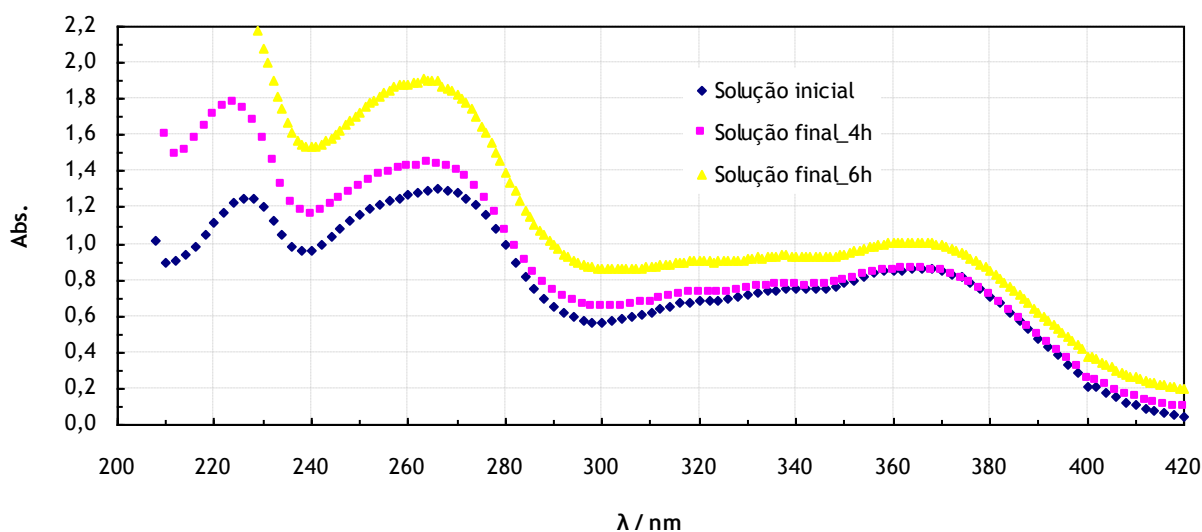


Figura 3.11- Espectro de absorção de UV entre 200 nm e 420 nm para reactor de membrana com membrana de PDMS + 60 % Pd/TiO₂ (25 % (m/m) Pd).

A experiência foi prolongada para 6 horas, em que foi recolhida uma amostra do tanque ao fim de 4 horas e outra no final da reacção de hidrogenação.

Relativamente ao espectro de absorção obtido, não é verificado o deslocamento da banda a 365 nm. Este facto é devido, mais uma vez, provavelmente ao facto do PDMS não deixar o antibiótico permear, o que indica que as partículas de Pd/TiO₂ estão completamente envoltas em PDMS.

Deste modo conclui-se que a membrana de PDMS apresenta sérias limitações difusionais para a permeação do antibiótico e deste modo a reacção de hidrogenação não ocorre à superfície do catalisador de paládio.

De seguida são apresentados alguns resultados utilizando-se uma membrana densa de PEBA, que devido ao inchamento observado com metanol talvez permita que a solução de antibiótico penetre na membrana catalítica.

3) Membrana de PEBA + 2 % (m/m) Pd

Como já foi referido anteriormente, foram efectuados alguns testes com membranas de PEBA de várias espessuras que apresentaram um elevado nível de fragilidade quando em contacto com a solução alcoólica de antibiótico ao romper-se pelo O-ring. Uma solução foi substituir o O-ring por uma cola de silicone, colando o suporte e a membrana à célula.

Esta membrana tem uma espessura de 157 μm e foi utilizada uma área activa cerca de 13,20 cm^2 .

A configuração utilizada para esta membrana foi um pouco diferente da configuração utilizada para as membranas de PDMS. Como a membrana de PEBA tem pouca resistência mecânica, alimentando-se hidrogénio pelo permeado (válvula Vt3), a membrana iria apresentar uma forma ovalada devido à pressão de hidrogénio, o que causaria o rompimento da membrana. Uma alternativa encontrada, foi alimentar azoto em sistema fechado, pelo tanque à mesma pressão que o hidrogénio alimentado pelo permeado, fazendo com que a membrana ficasse fixa ao suporte.

Os dados das condições operatórias deste ensaio encontram-se na tabela 9.

Tabela 9- Dados sobre a solução de antibiótico preparada e condições operatórias da experiência para reactor de membrana usando uma membrana de PEBA com 2 % (m/m) de Pd.

m_{DCC} (g)	1,03	p_{H_2} (bar)	1,8
V_{metanol} (mL)	100,0	Duração (h)	4
$V_{\text{trietilamina}}$ (mL)	0,906	DCC : Metanol	1 g : 97 mL
C_{inicial} ($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	0,021	$\text{Et}_3\text{N} : \text{DCC}$	2/3 $\text{peso}_{\text{Et}_3\text{N}}/\text{peso}_{\text{DCC}}$
m_{Pd} (mg)	2,06	DCC : Pd	1 g : 2 mg

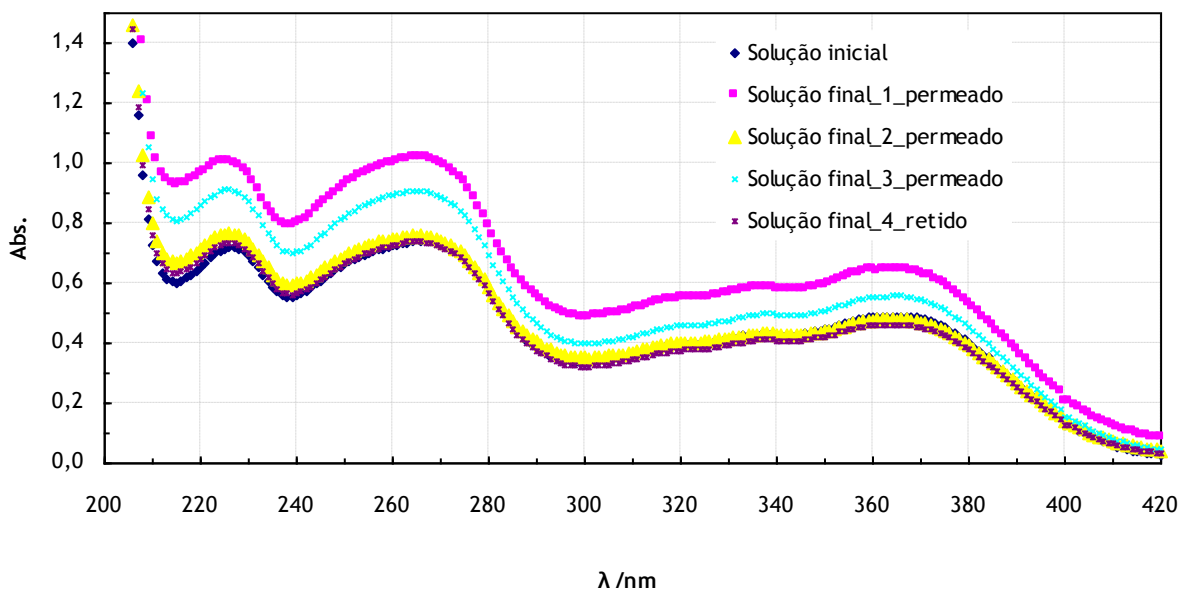


Figura 3.12- Espectro de absorção de UV entre 200 nm e 420 nm para reactor de membrana com membrana de PEBA + 2 % (m/m) de Pd.

A experiência teve a duração de 4 horas. Durante este tempo foram recolhidas várias amostras do permeado. A membrana começou a permear ao fim de aproximadamente duas horas e meia, sendo necessário despressurizar o sistema na recolha de cada amostra. As soluções 1 e 2 foram amostras recolhidas durante a experiência pelo permeado. As soluções 3 e 4, foram amostras recolhidas no final da experiência do permeado e do tanque, respectivamente. No entanto, a solução recolhida pelo permeado pode ter-se acumulado não devido à permeação pela membrana, mas sim pela cola de silicone, uma vez que esta apresentou alguma fragilidades após algumas horas quando em contacto com a solução de antibiótico.

Relativamente ao espectro de absorção (Fig. 3.12) não se verifica o deslocamento da banda a 365 nm para esta membrana. Mais uma vez pode estar relacionado com o facto de o antibiótico não permear também por esta membrana densa.

4 Conclusões

Foram efectuados ensaios de sorção em água destilada e metanol, para membranas de polidimetilsiloxano (PDMS) e poliéterblocoamida (PEBA), para avaliar a sua permeabilidade aos respectivos solventes. Foi possível verificar que ambas as membranas incharam de forma significativa, o que possibilita concluir que ambos os solventes permeiam através das membranas, sendo que a membrana de PEBA deverá ter uma maior permeabilidade à solução de antibiótico.

Foi efectuada uma experiência em reactor fechado com paládio nanoparticulado suportado em negro de carbono, segundo as condições operatórias da empresa AtralCipan. O método analítico utilizado para análise das soluções iniciais e finais foi espectrofotometria na região do ultravioleta que permitiu uma análise qualitativa da conversão da reacção de hidrogenação. No espectro de absorção obtido verifica-se um deslocamento da banda de 365 nm da solução inicial, para 355 nm da solução final. Este deslocamento significa que de uma solução inicial de desmetilclorotetraciclina, após a reacção de hidrogenação, obteve-se uma solução final contendo desmetiltetraciclina. Este espectro de absorção possibilitou a obtenção de resultados comparativos para as outras experiências realizadas.

Posteriormente, foi realizada uma experiência de hidrogenação da DCC em reactor fechado, onde foram introduzidos fragmentos de membranas catalíticas de PEBA contendo cerca de 8 % (m/m) de paládio. Verificou-se que para condições operatórias semelhantes, a conversão neste reactor era significativamente inferior quando comparado com a conversão usando paládio nanoparticulado suportado em negro de carbono.

As experiências seguintes foram realizadas numa instalação adaptada para reactor de membrana, onde foram essencialmente utilizadas membranas de PDMS e PEBA, com paládio nanoparticulado suportado na sua matriz polimérica. Os espectros de absorção obtidos em todas as experiências, permitiram concluir que não houve conversão significativa de desmetilclorotetraciclina para desmetiltetraciclina. Este facto deve-se à concentração muito baixa de catalisador presente nas membranas. Não foi possível verificar a permeabilidade das membranas aos reagentes, antibiótico e hidrogénio.

O tempo de projecto foi muito escasso para que houvesse possibilidade de preparação de novas membranas de diferentes materiais, assim como a preparação de membranas de PEBA com paládio nanoparticulado, suportadas numa tela que lhe conferisse uma maior resistência mecânica e a preparação destas com uma maior percentagem de catalisador.

Como trabalho futuro, deverá considerar-se o uso de membranas de nanofiltração, por exemplo, poliméricas, cerâmicas (alumina, TiO_2 , ZrO_2 , etc) ou de carbono em alternativa ao uso de membranas densas que dificultem o contacto entre o antibiótico e o catalisador.

Nestas membranas de nanofiltração, o paládio deverá ser depositado no interior da estrutura nanoporosa da membrana.

5 Avaliação do trabalho realizado

5.1 Objectivos Realizados

Foram efectuados testes de sorção das membranas de PDMS e PEBA em água destilada e metanol, assim como testes de tracção à membrana de PEBA. Foi avaliada a solubilidade e estabilidade do antibiótico em água destilada e metanol.

Foi realizado um teste de controlo em reactor fechado com catalisador suportado em negro de carbono, semelhante ao processo efectuado na empresa, que serviu de comparação para as restantes experiências. Foram efectuados testes em reactor de membrana com membranas de PDMS e PEBA. As soluções foram analisadas por espectrofotometria de UV, entre 200 nm e 420 nm.

Referências

- [1] Shinohara, G. M. M., Nobre, M. A. L., “Introdução ao Editor de Estruturas e Equações Químicas Isis Draw 2.4”, LaCCeF - Laboratório de Compósitos e Cerâmicas Funcionais.
- [2] Gil, D. B., “Nuevos Métodos de Determinación de Antibióticos y Otros Pincipios Activos en Alimentos, Formulaciones Zoosanitarias y Fluidos”, Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, Badajoz, España, 2005.
- [3] Hinrichs, W., Kisker, C., Duvel, M., Muller, A., Tovar, K., Hillen, W., Saenger, W., “Structure of the Tet Repressor-Tetracycline Complex and Regulation of Antibiotic Resistance”, *Science*, Vol 264, 1994.
- [4] “Tetracyclines”, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley, 2004.
- [5] Palenik, G. J., Mathew, M., Restivo, R., “Structural studies of tetracyclines. Crystal and molecular structures of anhydrotetracycline hydrobromide monohydrate and 6-demethyl-7-chlorotetracycline hydrochloride trihydrate”, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978.
- [6] Luz, A. P., “Extraction and Purification of tetracycline from fermentation broths”, US Patent 3526662 (1970).
- [7] Song, I. K., Lee, W. Y., “Heteropolyacid (HPA)-polymer composite films as heterogeneous catalysts and catalytic membranes”, *Appl. Catal. A: Gen.* 256 (2003).
- [8] Julbe, A., Farrusseng, D., Guizard, C., “Porous ceramic membranes for catalytic reactors - overview and new ideas”, *J. Membr. Sci.* 181 (2001).
- [9] Brandão, L. R., “Polymeric catalytic membrane reactors: Application to propylene and propyne hydrogenations”, PhD Thesis, University of Porto, Portugal, 2006.
- [10] Vankelecom, I. F. J., “Polymeric membranes in catalytic reactors”, *Chem. Rev.* 102 (2002).
- [11] Vankelecom, I. F. J., Vercruyse, K. A. L., Neys, P. E., Tas, D. W. A., Janssen, K. B. M., Knops-Gerrits, P. P., Jacobs, P. A., “Novel catalytic membranes for selective reactions”, *Top. Catal.* 5 (1998).
- [12] Sousa, J., “Modelling and simulation of dense polymeric catalytic membrane reactors”, PhD Thesis, University of Porto, Porto, Portugal, 2005.
- [13] Bengtson, G., Oehring, M., Fritsch, D., “Improved dense catalytically active polymer membranes of different configuration to separate and react organics simultaneously by pervaporation”, *Science direct* (2004)

- [14] Ozdemir, S. S., Buonomenna, M. G., Drioli, E., “Catalytic polymeric membranes: preparation and application”, *Appl. Catal. A: Gen.* 307 (2006).
- [15] Ludtke, K., Peinemann, K. V., Kasche, V., Behling, R. D., “Nitrate removal of drinking water by means of catalytically active membranes”, *J. Membr. Sci.* 151 (1998).
- [16] Ilinich, O. M., Gribov, E. N., Simonov, P. A., “Water denitrification over catalytic membranes: hydrogen spillover and catalytic activity of macroporous membranes loaded with Pd and Cu”, *Catal. Today* 82 (2003).
- [17] Fritsch, D., Kuhr, K., Mackenzie, K., Kopinke, F. D., “Hydrodechlorination of chloroorganic compounds in ground water by palladium catalysts - Part 1. Development of polymerbased catalysts and membrane reactor tests”, *Catal. Today* 82 (2003).
- [18] Petrova, I., Lebedeva, V., Vaart, R. van der, Volkov, V., Tereshchenko, G., Soest-Vercammen, E. L. J. Van, Plyasova, L., Kochubey, D., “Low-temperature catalytic membrane reactor for removal of dissolved oxygen from water”, *Desalination* 199 (2006).
- [19] <http://dequim.ist.utl.pt/ebi/SPD/Memori%20descritiva%20DCC.pdf>, acessado a 1 de Junho de 2009.
- [20] <http://www.flexyx.com/D/Demeclocycline%20hydrochloride.html>, acessado a 3 de Julho de 2009.
- [21] Ryan, M. J., “Strain for the production of 6-demethyltetracycline, method for producing the strain and vector for use in the method”, US Patent 5965429 (1999).
- [22] Morão, A., Alves, A. M., Cardoso, J. P., “Ultrafiltration of demethylchlorotetracycline industrial fermentation broths”, Elsevier Science (1997).
- [23] Dados cedido pela empresa AtralCipan.
- [24] Mitscher, L. A., “The Chemistry of the Tetracycline Antibiotics”.
- [25] Brandão, L., Madeira, L. M., Mendes, A. M., “Mass transport on composite dense PDMS membranes with palladium nanoclusters”, *Journal of Membrane Science* 288 (2007).
- [26] Brandão, L., Detlev, F., Mendes, A. M., Madeira, L. M., “Propylene Hydrogenation in a Continuous Polymeric Catalytic Membrane Reactor”, *Ind. Eng. Chem. Res.* (2007).

Anexo 1 Material e Métodos

1- Dados adicionais

Tabela i- Dados adicionais das propriedades do material utilizado.

$M_{DCC} \text{ (g}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\rho_{ET3N} \text{ (g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_{PDMS} \text{ (g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_{PEBA} \text{ (g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_{Pd} \text{ (g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_{TiO_2} \text{ (g}\cdot\text{cm}^{-3})$
501,32	0,726	0,97	1,0	12,0	4,23

2- Preparação das soluções de desmetilclorotetraciclina

Foram efectuados ensaios tanto em reactor fechado como em reactor de membrana. As soluções de desmetilclorotetraciclina, foram preparadas consoante as proporções usadas na empresa (1 g de cloridrato de desmetilclorotetraciclina para 4 mL de metanol), embora, muitas das condições e proporções possam ter sido alteradas de experiência para experiência. Foi adicionada trietilamina (uma base orgânica), segundo as proporções de 2/3 em peso de trietilamina por peso de cloridrato de desmetilclorotetraciclina. A concentração de catalisador (paládio) no meio reaccional usado pela empresa é de 0,4 % relativamente à massa inicial de cloridrato de desmetilclorotetraciclina.

O método analítico utilizado foi espectrofotometria UV. Foi retirada uma amostra tanto da solução inicial como da solução final, para serem diluídas em ácido clorídrico 0,9 M. Quando a solução se encontra diluída num ácido forte, esta acaba por apresentar características mais estáveis que as soluções concentradas anteriores, permitindo assim uma melhor análise [22].

O varrimento do espectro foi feito entre os 200 nm e os 420 nm, onde foi possível verificar uma banda a 268 nm para todas as amostras, pois é comum a todas as tetraciclina. Para a solução inicial de desmetilclorotetraciclina, é obtida uma banda a 365 nm. Depois da reacção de hidrogenação, o objectivo é obter uma banda a 355 nm, que se trata da banda correspondente à desmetiltetraciclina, indicando a substituição do cloro na posição 7 por um átomo de hidrogénio. No caso da existência de uma banda a cerca de 430 nm, significa que as soluções contêm impurezas ou formação de um produto secundário.

3- Reactor fechado

O reactor fechado, cedido pelo LEPAE, foi adaptado para as experiências realizadas, de acordo com o esquema i. O reactor possui uma camisa de aquecimento, para circulação de água termostaticada a 35 °C, com a ajuda de um banho termostático.

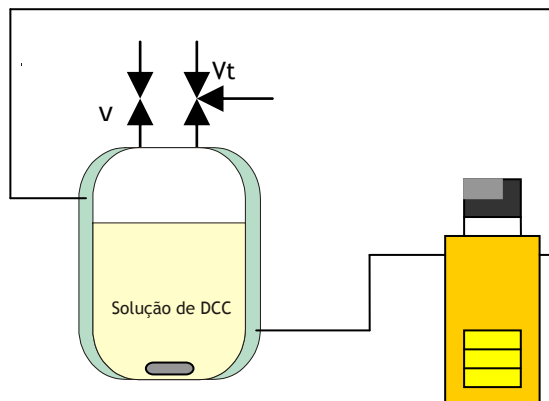


Figura i - Esquema da instalação de reator fechado.

Relativamente à experiência em reator fechado com catalisador suportado em carvão activado, foram necessárias algumas condições de segurança. O catalisador, quando em contacto com oxigénio, pode tornar-se bastante perigoso, correndo o risco de ser inflamável.

Para a realização da experiência, o catalisador foi colocado no interior do reator e este foi fechado, seguido de vácuo para remoção do oxigénio existente. De seguida abriu-se o reator sob uma corrente de azoto e introduziu-se a solução de antibiótico. Deste modo, garantiu-se que a presença de oxigénio na superfície do catalisador fosse mínima. De seguida evacuou-se o azoto e alimentou-se hidrogénio à pressão desejada.

Previamente à experiência com as membranas de PEBA com 8,4 % (m/m) de Pd, esta foi reduzida em ambiente de H_2 durante pelo menos 12 horas.